



DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i4.2885](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2885)

## Superposición de hepatitis B a hepatitis autoinmune. Diagnóstico y tratamiento, presentación de un caso clínico y revisión de casos clínicos en la literatura internacional

Jair Cruz Herrera

[jair.cruz97@outlook.com](mailto:jair.cruz97@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0003-4530-6970>

Estefanía Lara Hernández

[fanylopez797979@gmail.com](mailto:fanylopez797979@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9758-5364>

Roberto Cárdenas Torres

[robergastro@hotmail.com](mailto:robergastro@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3507-5814>

José Emmanuel Hernández Moreno

[emmanuelhdez97@outlook.com](mailto:emmanuelhdez97@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3725-4138>

Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán

[Leorodriguez@uv.mx](mailto:Leorodriguez@uv.mx)

<https://orcid.org/0000-0002-2197-3499>

Víctor Manuel Pérez Parrilla

[victorparrilla97@gmail.com](mailto:victorparrilla97@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-7066-4617>

Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina  
Minatitlán-México

Correspondencia: [jair.cruz97@outlook.com](mailto:jair.cruz97@outlook.com)

Artículo recibido: 05 agosto 2022. Aceptado para publicación: 15 agosto 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Cruz Herrera, J. Lara Hernández, E., Cárdenas Torres, R., Hernández Moreno, J. E., Rodríguez Guzmán, L. M., Pérez Parrilla, V. M. (2022) Superposición de hepatitis B a hepatitis autoinmune. Diagnóstico y tratamiento, presentación de un caso clínico y revisión de casos clínicos en la literatura internacional. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(4) 3796-3814. DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i4.2885](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2885)

## RESUMEN

El virus de la hepatitis B representa una de las infecciones virales más frecuentes a nivel mundial dada su fácil forma de transmisión, aunado a esto, se ha encontrado su asociación a patologías autoinmunes. Este trabajo nos permitirá conocer el mejor tratamiento y método diagnóstico más adecuado para su resolución clínica favorable. Esta revisión sistemática se elaboró en la base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, PubMed y de Google Scholar. La búsqueda fue delimitada a estudios realizados en humanos, textos completos, sin importar el idioma de escritura ni restricción de país de procedencia. Se recuperaron un total de 133 artículos en la búsqueda bibliográfica, de los cuales se excluyeron 11 por estar duplicados, 71 artículos fueron descartados por contener breve información o solo se realiza una mención efímera del tema, se prescindieron 15 más en la fase de revisión Full Text, 5 más por no ser estudios en humanos y, por último, 10 opiniones y perspectivas, de los cuales se concluyó que el tratamiento se debe administrar englobando ambas patologías para evitar la exacerbación clínica.

**Palabras clave:** *hepatitis autoinmune; hepatitis crónica autoinmune; hepatitis B.*

## Hepatitis B overlap with autoimmune hepatitis. Diagnosis and treatment, presentation of a clinical case and review of clinical cases in the international literature

### ABSTRACT

The hepatitis B virus represents one of the most frequent viral infections worldwide due to its easy transmission, in addition to this, its association with autoimmune pathologies has been found. This work will allow us to know the best treatment and most appropriate diagnostic method for its favorable clinical resolution. This systematic review was prepared in the database of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences, PubMed, and Google Scholar. The search was limited to studies carried out in humans, full texts, regardless of the language of writing or restriction of country of origin. A total of 133 articles were retrieved in the bibliographic search, of which 11 were excluded because they were duplicates, 71 articles were discarded because they contained brief information or only an ephemeral mention of the topic was made, 15 more were dispensed with in the Full review phase Text, 5 more for not being studies in humans and, finally, 10 opinions and perspectives, from which it was concluded that the treatment should be administered encompassing both pathologies to avoid clinical exacerbation.

**Keywords :** *autoimmune hepatitis ; chronic autoimmune hepatitis ; hepatitis B.*

## INTRODUCCIÓN

Se conoce como enfermedad hepática autoinmune a todas aquellas enfermedades que cuentan con una reacción inmune anómala la cual está dirigida a los hepatocitos o conductos biliares. Dentro de la fisiopatología de la hepatitis autoinmune existe una relación en la interacción entre predisposición genética y factores ambientales desencadenantes, los cuales cursan con defectos en la autorregulación inmunológica ocasionando disrupción de la inmunotolerancia e induciendo daño tisular mediado por anticuerpos y células T. Para clasificarlas se utilizan criterios clínicos, bioquímicos, serológicos, histológicos y en algunos casos radiológicos. (Aguilar-Nájera, Velasco-Zamora, & Torre, 2015). Se concibe como una enfermedad necro-inflamatoria del hígado, infrecuente, usualmente crónica y progresiva, la cual reúne criterios de alteraciones inmunológicas. (Domínguez Plaja, Celis, & Posada López, 2013).

Existen informes de casos que han demostrado que el virus de Epstein-Barr es capaz de desencadenar hepatitis autoinmune en individuos susceptibles, aunque aún es necesaria más evidencia que lo respalde. (Nobili, Marcellini, Devito, Comparcola, & Vento, 2006). Los virus pertenecientes al grupo de los virus hepatotrópicos se han propuesto como factores desencadenantes de varias enfermedades autoinmunes, sin embargo, antes de establecer un diagnóstico certero se requiere de excluir a otras enfermedades crónicas hepáticas. (Sostre, Patel, Mohamed, & Volfson, 2018). Los autoanticuerpos no específicos de órganos (NOSA), concretamente los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos contra el músculo liso (SMA), han sido notificados repetidamente en pacientes contagiados por el VHB y el VHC. (Rigopoulou, Zachou, Gatselis, Koukoulis, & Dalekos, 2013).

Se sabe que la transmisión del virus de hepatitis B puede ocurrir en forma vertical, vía parenteral, percutánea o por contacto sexual. Este virus ingresa al hepatocito mediante endocitosis el cual se une a un receptor de membrana específico del hepatocito (el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato; NTCP). Posteriormente se traslada al núcleo donde los mecanismos de reparación modifican el ADN viral desde una conformación circular laxa a uno circular covalente cerrado (ccc), en esta conformación se incorpora al genoma del hospedero, la respuesta que se presentará y las manifestaciones clínicas de la enfermedad se encuentran relacionados a la magnitud de la reacción inflamatoria asociada. En pacientes con infección crónica existe una

disfunción cuantitativa o cualitativa del linfocito T, la cual entorpece la completa eliminación del virus y su persistencia en el organismo. (Gran y Soza, 2020).

Existen factores predisponentes a la reactivación del virus de la hepatitis B, entre los más importantes destacan los siguientes: La respuesta inmune del huésped, la presencia del ADN circular covalentemente cerrado del virus genoma del VHB (cccDNA); y el empleo de fármacos inmunosupresores. (Akiyama, Cotter, & Sakuraba, 2021).

En los últimos dos años se han presentado casos de reactivación del virus de la hepatitis B, en pacientes que han sido infectados previamente por el coronavirus, aun no existe una clara evidencia de cuál es el mecanismo fisiopatológico por el cual se logra la reactivación sin embargo se ha propuesto que el uso de los corticosteroides en dosis altas utilizados para tratar casos de COVID-19 grave se asocian a un riesgo de reactivación, particularmente en HBsAg negativo, pacientes anti-HBc positivos dada la inmunosupresión que estos provocan. (Rodríguez-Tajes et al., 2021)

Se requiere realizar un cribado para la detección del virus de la hepatitis B oculta, ya que es de vital importancia en pacientes que reciben terapia inmunosupresora para tratamiento de covid-19 o hepatitis autoinmune ya que esa población está en riesgo de reactivación del VHB o incluso insuficiencia hepática fulminante. (Chen et al., 2020). De igual manera aún no hay estudios específicos que hayan evaluado el curso de la enfermedad por SARS Cov2 y sus hallazgos específicamente para pacientes con hepatitis autoinmune. (Marjot et al., 2021).

Existen pocos casos de infección por el virus de la hepatitis B en concomitante con hepatitis autoinmune, en consecuencia, se dificulta su diagnóstico temprano, así como la intervención farmacológica oportuna, por este motivo presentamos el siguiente caso clínico.

**Justificación:** El virus de la hepatitis B representa una de las infecciones virales más frecuentes a nivel mundial dada su fácil forma de transmisión, aunado a esto, se ha encontrado su asociación a patologías autoinmunes, siendo un dilema en su tratamiento cuando se presenta simultáneamente con la hepatitis autoinmune. Este trabajo nos permitirá conocer el mejor tratamiento y método diagnóstico más adecuado para su resolución clínica favorable y, en consecuencia, evitar desenlaces fatales.

### Objetivo General

- Realizar una revisión sistemática en bases de datos como PubMed y de la base de datos de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) sobre hepatitis autoinmune, hepatitis B y COVID 19.

### Objetivos específicos

- Determinar los mejores auxiliares diagnósticos para la presentación superpuesta de hepatitis autoinmune y hepatitis B.
- Determinar el mejor esquema de tratamiento para la presentación de hepatitis autoinmune en sinergia con hepatitis B.

### METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se elaboró el 15 de marzo del 2022 en la base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), PubMed y de Google Scholar. La búsqueda fue delimitada a estudios realizados en humanos, textos completos, sin importar el idioma de escritura ni restricción de país de procedencia. Se limitó la búsqueda del 01 de enero del 2006 hasta el 15 de marzo del 2022. Así mismo se contemplaron artículos adicionales investigados en canales no convencionales, mismos que se sometieron a evaluación antes de ser incluidos. **Estrategia de búsqueda:** Como estrategia de búsqueda se utilizaron los descriptores MeSH (Autoimmune Hepatitis OR <<Autoimmune Hepatitides>> OR <<Hepatitides, Autoimmune>> OR <<Autoimmune Chronic Hepatitis>> OR <<Autoimmune Chronic Hepatitides>> OR <<Chronic Hepatitides, Autoimmune>> OR <<Chronic Hepatitis, Autoimmune>> OR <<Hepatitides, Autoimmune Chronic>> OR <<Hepatitis, Autoimmune Chronic>> AND Hepatitis B OR << Hepatitis B Virus Infection>> AND <<COVID-19>> OR <<SARS-CoV-2 Infection>> OR <<Infection, SARS-CoV-2>> OR <<SARS CoV 2 Infection>> OR <<SARS-CoV-2 Infections>> OR <<2019 Novel Coronavirus Disease>> OR <<2019 Novel Coronavirus Infection>> OR <<2019-nCoV Disease>> OR <<2019 nCoV Disease>> OR <<2019-nCoV Diseases>> OR <<Disease, 2019-nCoV>> OR <<COVID-19 Virus Infection>> OR <<COVID-19 Virus Infections>> OR <<Infection, COVID-19 Virus>> OR <<Virus Infection, COVID-19>> OR <<Coronavirus Disease 2019>> OR <<Disease 2019, Coronavirus>> OR <<Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection>> OR <<SARS Coronavirus 2 Infection>> en el encabezado del artículo, resumen y palabras clave, se utilizaron campos de búsqueda semejantes en las bases de datos revisadas.

**Criterios de elegibilidad: Inclusión y exclusión:** Fueron incluidos estudios experimentales, observacionales, en específico series de casos clínicos, revisiones y cartas al editor conforme al tema de estudio. Estos debían contener información sobre ambas patologías y su posible asociación entre ellas. Se excluyeron documentos duplicados, en modalidad de resumen, comentarios, opiniones, perspectivas, guías y normativas, páginas web de opinión, selecciones bibliográficas o actas de congresos o simposios.

**Extracción de datos:** Se recopilaron los datos del título, resumen, palabras clave o el texto completo, relevantes para el tema de investigación.

**Presentación de caso clínico:** Paciente femenina de 49 años, con antecedentes de diabetes mellitus 2 de 10 años de evolución en tratamiento regular con metformina 850 mg cada 24 horas y glibenclamida 5 mg cada 24 horas, niega alcoholismo, biopsia de mama izquierda hace 10 años con resultados benignos, refiere haber presentado un aborto incompleto hace 20 años, el cual condicionó hemorragia moderada por varios días que evolucionó a choque hipovolémico requiriendo transfusión sanguínea, niega toxicomanías. Refiere antecedente de positividad a COVID-19 mediante prueba rápida el día 02/09/21 por lo que recibió tratamiento con corticosteroide y antibiótico.

El día 24/09/21 acude al servicio de urgencias por dolor en hipocondrio derecho de cuatro días de evolución, tipo cólico, intensidad 10/10 en escala de EVA, sin irradiación, acompañado de alzas térmicas no cuantificadas, náuseas y emesis de contenido gastroalimentario en tres ocasiones. A la Exploración física con signos vitales dentro de parámetros normales. Estado mental conservado con facie álgica, pupilas simétricas, reactivas al reflejo luminoso, escleras ictéricas ++. Cuello sin adenomegalias. Tórax con adecuada dinámica respiratoria con murmullo vesicular normal, ruidos cardiacos de buen tono e intensidad, sin agregados. Abdomen blando, doloroso a la palpación profunda en hipocondrio derecho, signo de Murphy positivo, hepatomegalia con dos través por debajo del reborde costal, peristalsis disminuida. Extremidades sin alteraciones. Sin datos de patología genitourinaria.

El 25/09/21 se obtiene USG abdominal que reporta hígado y bazo con diámetros aumentados en forma moderada, sin definir lesiones focales, por probable hepatopatía aguda. Colecistitis alitiásica crónica. Se sospecha de hepatitis viral por presencia de transaminasemia, leucopenia y linfopenia, por ello se solicita panel viral. Se otorga tratamiento sintomático con analgésicos y soluciones parenterales, así como control

glucémico con insulina NPH a requerimiento.

El 28/09/21 se recaba TAC abdominal simple y contrastada que reporta hígado con longitud de 18 cm, disminuido de densidad, sin nódulos de sospecha con esteatosis leve. Bazo aumentado de volumen de 581 cc. Pared vesicular reactiva, alitiásica. Probable líquido de ascitis en hueco pélvico. Los resultados del panel viral demuestran reactividad al Antígeno de Superficie del Virus de Hepatitis B (HBsAg):8963 S/CO por consiguiente se solicita interconsulta con el servicio de gastroenterología e igualmente se notifica a Epidemiología. Durante su estancia en el servicio de urgencias la paciente evolucionó con intolerancia a la vía oral y emesis, acompañado de deposiciones diarreicas de hasta dos veces por día, mismas que remitieron cinco días después y, adicionalmente, artralgias, acolia y coluria moderada.

El 05/10/21 es evaluada por el servicio de Gastroenterología en donde se considera un cuadro atípico de hepatitis B debido a que, después de un mes de evolución, no había iniciado la remisión del cuadro; así mismo presentó aumento inverso de AST superiora ALT aunado a hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia con relación inversa, por tal motivo se sospecha en hepatitis autoinmune y se solicita panel completo contra VHB e inmunológico (Anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpo anti músculo liso [ASMA], anticuerpos antimicrosomales del hígado y riñón [Anti-LKM1], anticuerpos contra antígeno citosólico hepático 1 [Anti LC1] y anticuerpo contra los antígenos hepático solubles [Anti SLA]).

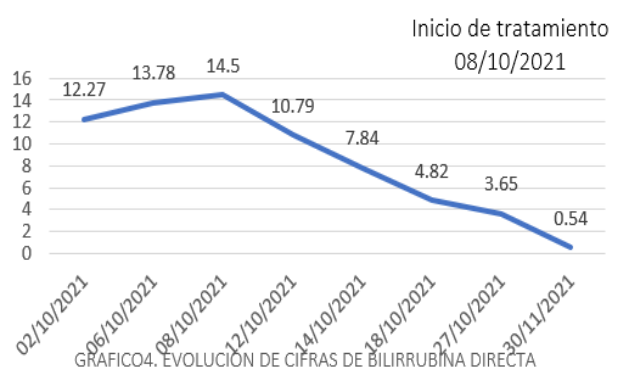
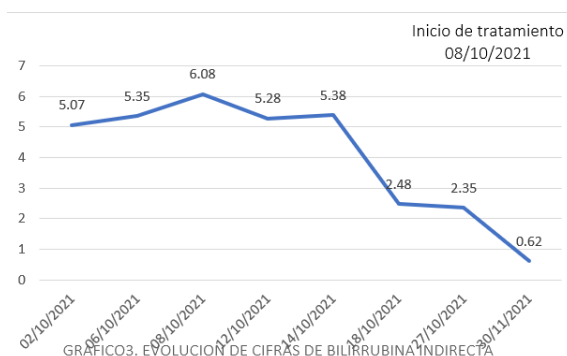
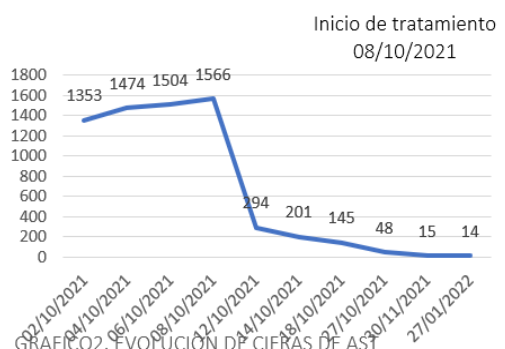
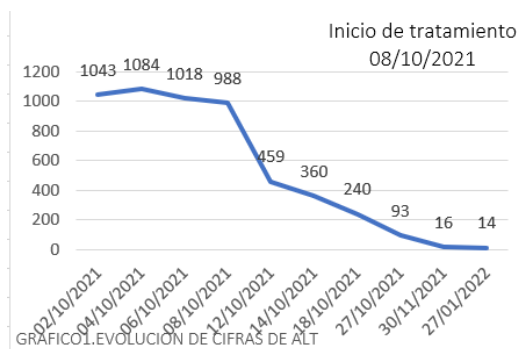
El 08/10/21, debido al riesgo de falla hepática fulminante, se inicia tratamiento antirretroviral con lamivudina 150 mg vía oral cada 24 horas y corticosteroides con base en prednisona 50 mg vía oral cada 24 horas, además de azatioprina 50 mg vía oral cada 24 horas como inmunomodulador, se añade albúmina con el fin de disminuir el riesgo de edema, ácido ursodesoxicólico 500 mg vía oral cada 12 horas para el manejo de la colestasis y vitamina K. Posterior a seis días la paciente evoluciona con disminución del dolor abdominal, ictericia conjuntival y de la hepato-esplenomegalia, por otra parte presentó descenso de los niveles de transaminasas y de bilirrubina, hallazgos sugestivos de respuesta terapéutica, por lo cual se continúa con el tratamiento establecido.

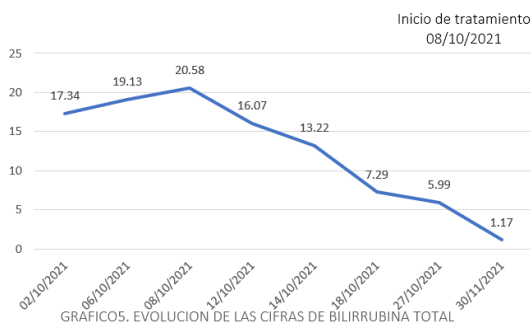
El 17/10/21 se realiza USG de abdomen de control con los siguientes hallazgos: Datos de hepatopatía difusa moderada probablemente aguda. Colecistitis crónica alitiásica secundaria. Ascitis leve. El 18/10/21 se egresó a la paciente, asintomática, con leve



ictericia conjuntival. Se prescribió tratamiento ya comentado con citas mensuales de control, solicitud para realización de TAC abdominal simple y contrastada, y cita abierta a urgencias ante cualquier eventualidad. Nueve días después se obtiene TAC de abdomen simple y contrastada con el siguiente reporte: Hígado de 20 cm en su eje longitudinal, homogéneo sin lesiones focales o difusas. Vía biliar de características normales no hay líquido libre en cavidad. A la administración de contraste intravenoso no se observan realces anormales.

En el seguimiento mensual la paciente refiere mejoría clínica, sin efectos secundarios a los medicamentos con reducción de los valores de pruebas de función hepática, se recaban resultados contra VHB: HBsAc 0.79 mUI/mL (no reactivo), HBsAg 232.62 s/CO (reactivo), HBcAc IgG 7.89 S/CO (reactivo), HBcAc IgM 3.5 s/CO (reactivo). En cuanto al tratamiento se disminuyó 5 mg de prednisona semanalmente hasta llegar a 5 mg y suspender. El 29/03/22 se recaba determinación de HBsAg de control con 0.450 S/CO (No reactivo). La evolución de las cifras de ALT, AST, Bilirrubina Indirecta, Bilirrubina Indirecta y Bilirrubina Total se detallan en las gráficas 1,2,3,4 y 5, respectivamente.





## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

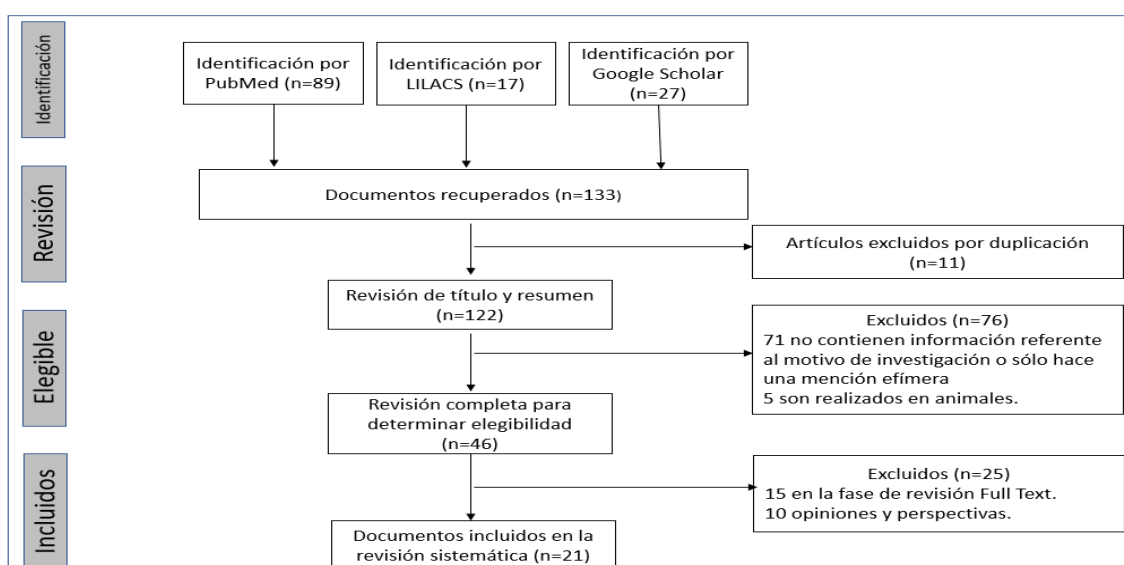
### Resultados

La presentación de los resultados de estudios primarios, conseguidos por medio de una metodología sistemática y reproducible, se elaboró cualitativa y cuantitativamente.

Con el objetivo de cumplir los aspectos clave y criterios adecuados que se deben respetar si se desea publicar una revisión sistemática y metaanálisis en una revista biomédica nos basamos en la declaración PRISMA.

Se recuperaron un total de 133 artículos en la búsqueda bibliográfica, de los cuales se excluyeron 11 (8.3%) por estar duplicados, 71 artículos (53.3%) fueron descartados por contener breve información referente al motivo de investigación o solo se realiza una mención efímera del tema, se prescindieron 15 (11.2%) más en la fase de revisión Full Text, 5 (3.7%) más por no ser estudios en humanos y, por último, 10 (7.5%) opiniones y perspectivas. Incluimos 21 artículos para la revisión sistemática.

**Ilustración 1:** Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de textos



La localización, selección de artículos, incluidos y excluidos, así como la causa de su eliminación en la fase identificación y de elección se indican en el diagrama de flujo de la ilustración 1, en concordancia con la declaración PRISMA.

## Discusion

En cuanto a los factores de riesgo asociados se conoce que, como en la mayoría de los padecimientos de carácter autoinmune, el sexo femenino es más frecuentemente afectado, llevando una relación de aproximadamente 3.5:1 (Rojas Diaz, Jiménez Martínez, Saenz Ramírez, & Arias Amador, 2021). En la revisión de casos clínicos se observa una relación 1.8:1 así como también se observan las generalidades de cada paciente junto a su desenlace tal como lo muestra la tabla 1.

Tabla 1. Revisión de casos clínicos publicados

	Generalidades	Cuadro Clínico	Imagen y/o Histología	Diagnóstico serológico	Tratamiento	Desenlace
(Dominguez Plaja, Celis, & Posada López, 2013)	Femenino 58 años. Antecedentes de falla cardíaca. Enfermedad de Parkinson e hipertensión arterial sistémica.	Ictericia, emesis postprandial de contenido biliar, epigastralgia, disnea de pequeños esfuerzos, tos no productiva, ascitis a tensión, edema miembros inferiores. BT: 7.53 mg/dL. AST: 125 U/L, ALT: 95 U/L, FA:124 ui/L	Usg abdominal: Cirrosis hepática y signos de hipertensión portal asociada. Líquido en cavidad abdominal y cavidad pleural.	HBsAg 7156 (reactivo), anti core reactivo mayor 0.05. ANAS y ASMA reactivos 1/320.	Entecavir.  Prednisona.	Falla ventilatoria aguda.  Paro cardiorrespiratorio. Fallecimiento.
(Nobili, Marcellini, Devito, Comparcola, & Vento, 2006)	Femenino 9 años.	Fatiga náusea, malestar abdominal superior.	Histología: Hepatitis portal y periportal con linfocitos y células plasmáticas en interfase.	HBsAg, HBeAg y anticuerpos anti-HBc positivos.	Prednisona 2mg/kg/día.	Disminución de cifras de AST y ALT.
	Senegalesa.	AST 298 UI/L. ALT 301 UI/L.		PCR en tiempo real: 2.5 x10 <sup>7</sup> copias/ml. ANA: 320 (positivo)	Lamivudina 3 mg/kg/día	PCR en tiempo real: 9x10 <sup>5</sup> copias/ml
(Sostre, Patel, Mohamed, & Volfson, 2018)	Femenino 30 años.	Debilidad sin otra sintomatología agregada.	Histología: Infiltrado linfoplasmocitario con células plasmáticas en los espacios porta con marcada actividad de interfase. Áreas de necrosis.	HBsAg, HBeAg, y HBcIgG positivos.	Tenofovir 300 mg/día	Normalización de AST y ALT.
	Hispana.	AST 1164 U/L, ALT 1461 U/L, BT: 2 mg/dl.		Niveles de IgG 1937 mg/dL. Carga viral vs VHB 42,900,000 IU/mL.	prednisona 60 mg/día	Carga viral vs VHB no detectada
(Venkatasubramani, Szabo, & Werlin, 2009)	Femenino 4 años	Asintomática.	Histología: VHB crónico activo con infiltrado inflamatorio portal y periportal mixto con células plasmáticas, fibrosis portal leve y fibrosis lobulillar focal leve.	HBsAg y	Azatioprina 50 mg/día.	Carga viral vs VHB: <100 copias/ml.
	Adoptada en China.	ALT 650 IU/mL.		HBeAg positivo.	Prednisona 20 mg/día.	ALT normal.
				Carga viral vs VHB: 1.7 x 10 <sup>7</sup> copias/ml. ANA y ASMA: 80 y 26 respectivamente (positivos).	Adefovir 10 mg/día.	

Cruz Herrera y otros

(Rigopoulou, Zachou, Gatselis, Koukoulis, & Dalekos, 2013)	<p>Dos femeninos y cuatro masculinos.</p> <p>Intervalo de Edad: 39.8±12.5 años.</p>	<p>Todos con diagnóstico de VHB establecido antes de HAI.</p> <p>Dos pacientes con coinfección por VHD. (un femenino y un masculino)</p>	<p>Histología: un paciente tenía cirrosis, dos fibrosis severas, dos fibrosis moderadas y uno fibrosis leve. Cinco con inflamación portal moderada, mientras que tres tenían hepatitis de interfase moderada/severa y dos hepatitis de interfase leve. Todos con plasmaticosis, formación de rosetas y emperipólisis</p>	<p>Anti-HBe positivo.</p> <p>ANA y SMA positivo en los seis pacientes.</p> <p>LKM-3 positivo en un paciente.</p> <p>LKM-1 positivo en 1 paciente.</p>	<p>Un paciente recibió Peg-IFN-alfa y lamivudina + adefovir, que posteriormente se cambió a entecavir por respuesta virológica parcial.</p> <p>Los dos pacientes con Coinfección por VHD recibieron Peg-IFN-alfa + adefovir.</p> <p>Tres pacientes recibieron Lamivudina.</p> <p>Todos Prednisolona</p> <p>Todos Micofenolato de mofetilo</p>	<p>Cuatro pacientes con remisión.</p> <p>Femenino con coinfección presentó respuesta incompleta.</p> <p>Masculino con coinfección falleció por causas no Hepáticas (accidente de auto).</p>
(Kuwahara et al., 2007)	<p>Femenino 52 años.</p> <p>Japonesa.</p> <p>Diagnosticada con hepatitis B crónica desde los 22 años.</p>	<p>Fatiga y cuadro febril</p> <p>AST: 406 U/L.</p> <p>ALT: 382 U/L.</p> <p>BT: 1.74 mg/dl.</p>	<p>Histología: cambio necroinflamatorio severo con hepatitis de interfaz marcada, infiltración de linfocitos y células plasmáticas, rosetas de hepatocitos sobrevivientes en el área lobulillar y espacios porta</p>	<p>Anti-HBe y HBsAg positivos.</p> <p>ANA x40 (positivo).</p>	<p>Lamivudina 100 mg/día.</p> <p>Prednisolona 50 mg/día.</p>	<p>Mejoría de los cambios inflamatorios en lóbulos hepáticos y de la fibrosis de los tractos portales.</p> <p>Normalización de AST, ALT y BT.</p>
(Zizer, Hasel, Seufferlein, Adler, & Dikopoulos, 2008)	<p>Femenino de 40 años.</p> <p>Relación sexual de riesgo dos meses antes del cuadro clínico.</p>	<p>Ictericia y malestar general.</p> <p>Hepatomegalia dos a tres cm debajo del reborde costal.</p> <p>AST: 1175 UI/L.</p> <p>ALT: 2216 UI/L.</p> <p>GGT: 154 U/L.</p> <p>FA: 281 UI/L.</p>	<p>Usg abdominal: hígado homogéneo agrandado a 20 cm en su diámetro vertical. Bazo agrandado a 16x 5 cm.</p> <p>Histología: Hepatitis linfoplasmacelular, parcialmente eosinofílica con hepatitis casi continua en la zona fronteriza, actividad lobulillar, colestasis canalicular y rosetas de los hepatocitos.</p>	<p>El HBsAg y anticuerpos anti-HBc IgM positivos.</p> <p>El ADN del VHB por PCR en tiempo real: 250 UI/ml.</p>	<p>Lamivudina 100 mg/día</p> <p>Prednisolona 60 mg/día</p> <p>Azatioprina 50 mg/día.</p>	<p>Normalización de AST y ALT.</p> <p>Regresión del cuadro clínico.</p>

Superposición de hepatitis B a hepatitis autoinmune. Diagnóstico y tratamiento, presentación de un caso clínico y revisión de casos clínicos en la literatura internacional

(Arai, Ikeda, Matsueda, Notohara, & Shimomura, 2012)	Masculino de 65 años.	Dolor en hipocondrio derecho e ictericia.	TAC abdominal: Hígado uniforme con margen romo y atrofiado. Pared de la vesícula biliar edematosa y engrosada	IgM vs HBcAc positivo.	Lamivudina 100 mg/día.	En período de mantenimiento cursa con reactivación de HBsAg.
	Relaciones sexuales con personas de su mismo sexo.	Dolor a la palpación en hipocondrio derecho e izquierdo.		HBsAg 3.3 UI/L positivo.	Metilprednisolona 500 mg en pulsos.	
	Alcoholismo y tabaquismo de 40 años de evolución.	BT: 5.8mg/dl ALT 5432 UI/L.	Histopatología: Células plasmáticas y linfocitos en el área portal y hepatitis de interfase. Puentes de portal a portal. Necrosis en forma de nido y leve depósito de grasa en el parénquima hepático.	anticuerpo HBeAc positivo.	Prednisolona 50 mg/día.	
		AST 587 UI/L.		ADN del VHB 5,7 LGE/ml por método de Amplificación Mediada por Transcripción.	Ciclosporina 250 mg	
				ANA x 40 (positivo).		
(Núñez Martínez, Marquina Ibáñez, Ruiz Bravo-Burguillos, Encinas Sotillos, & Erdozain Sosa, 2013)	Femenino de 53 años.	Asintomática.	Histología: Hepatitis crónica periportal con infiltrado plasmocelular con necrosis erosiva moderada, infiltrados inflamatorios lobulillares con necrosis de hepatocitos focales múltiples.	ADN VHB 588 UI/ml.	Entecavir 0.5 mg/día.	ADN VHB indetectable.
	Diagnosticada con hepatitis B crónica y Cirrosis Biliar Primaria.	BT: 0,4 mg/dl		ANA: 1/320 (positivos).	Budesonida 9mg/día.	Normalización de ALT, AST y GGT.
		ALT: 204 U/l		AMA (anti-M2): 1/320 (positivos).	Azatioprina 100 mg/día.	ANA no detectable.
		AST: 164 U/l			Ácido ursodesoxicólico 15 mg/kg.	AMA: 1/320.
		FA: 90 U/l GGT: 51 U/l				

Se reconocen dos picos de incidencia los cuales comprenden a la infancia/adolescencia y un periodo entre la cuarta a sexta década de la vida, No obstante, esta entidad ha sido diagnosticada en pacientes mayores de 65 años. (European Association for the Study of the Liver, 2015). Nuestra paciente se encuentra en el segundo pico de frecuencia mientras que 10 pacientes de nuestra revisión se encontraban en el mismo intervalo de edad, dos pacientes correspondieron a la etapa infantil y uno más se encontraba con 65 años.

Se ha investigado la relación que existe entre la infección por COVID-19 y la aparición posterior de una hepatitis autoinmune. La fisiopatología no es clara aún, sin embargo, se sugiere que los autoanticuerpos aparecen como resultado de una tormenta de citocinas provocada por su respuesta inmune exagerada, esta respuesta afectaría a proteínas humanas por su semejanza molecular con las proteínas del virus. (Montón Rodríguez, Navarro Cortés, Lluch García, & Mínguez Pérez, 2022). Nuestra paciente cuenta con el antecedente de dar positivo a Covid-19 tres semanas antes del inicio de su sintomatología hepática, además de recibir terapia con base a esteroides orales, situación que también podría provocar la reactivación del virus de hepatitis B latente (Rodríguez-Tajes et al., 2021) y este a su vez crear autoinmunidad.

El diagnóstico de la hepatitis autoinmune requiere la conjunción de datos clínicos, bioquímicos e inmunológicos, igualmente se necesita confirmar su presencia con el análisis histológico por medio de una biopsia hepática. Un criterio importante es la resolución y/o mejoría del cuadro clínico al administrar agentes inmunosupresores que, en caso de no aparecer tal efecto, se deben descartar otros diagnósticos diferenciales (Tejedor Bravo, Martín Mateos, Martínez González, & Albillos Martínez, 2012).

En el abordaje inicial se consideraba solo la infección por el virus de hepatitis B debido a que la paciente contaba con reactividad para el HBsAg y el HBcAc IgM e IgG tratándose de una infección crónica agudizada, con sospecha de hepatitis autoinmune por aumento de AST sobre ALT aunado a hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia, no se realizó biopsia hepática para su análisis histopatológico, por otra parte, la normalización de las cifras de AST y ALT, posterior a la instauración del tratamiento dirigido a ambas patologías, aporta un criterio de diagnóstico a modo de prueba terapéutica.

Si bien los criterios simplificados de la IAIHG del 2008 contemplan la ausencia de hepatitis viral, existen casos como éste en los cuales la hepatitis autoinmune se considera una consecuencia de la actividad viral previa, por ende, no se debería establecer como una condición desfavorable para el diagnóstico final. (Zizer, Hasel, Seufferlein, Adler, & Dikopoulos, 2008). En el caso se toma como atípica la evolución de la hepatitis B aunada a datos bioquímicos de autoinmunidad para sospechar en una superposición.

Las opciones antivirales se concentran en tres grupos principales: El interferón, los análogos de nucleósidos (Entecavir 0.5 mg/día y lamivudina 100 mg/día) y los análogos de nucleótidos (Adefovir, Tenofovir 300 mg/día o Tenofovir/alafenamida 25 mg/día) considerándose terminadores de cadena de la transcriptasa inversa viral (Gran y Soza, 2020). Ante el riesgo de exacerbación de la infección por virus de hepatitis B por la terapia de inmunosupresión se agrega un análogo de nucleósido, esta conducta se observa en todos los casos analizados, variando solo en los agentes de primera elección: siete casos utilizan lamivudina, entecavir en dos casos, adefovir y tenofovir en un caso respectivamente, se observa la combinación de éstos fármacos en tres casos; uno haciendo uso de Interferón alfa pegilado, lamivudina y entecavir y dos usando interferón alfa pegilado y adefovir, esto secundario a respuesta antiviral parcial.

Las indicaciones para administrar inmunosupresores se basan en criterios absolutos y relativos. Los primeros contemplan la elevación en 10 o más veces los valores de referencia de ALT o AST o la elevación de cinco veces si concomitantemente existe duplicación de los valores normales de Gammaglobulina; Hallazgo de puentes de necrosis o necrosis multilobulillar en la evaluación histológica y, por último, la existencia de datos clínicos que mermen la actividad del paciente tales como fatiga o artralgias (Tejedor Bravo, Martín Mateos, Martínez González, & Albillos Martínez, 2012). Con los criterios anteriormente expuestos se justifica el inicio del tratamiento inmunosupresor en la paciente, dado que las transaminasas se elevaron, más de 10 veces, cumpliendo un criterio absoluto.

Los criterios relativos se basan en el aumento de los niveles de ALT/AST o de Gammaglobulina sin lograr el aumento necesario para considerarse absoluta; Hallazgo de hepatitis de interfase en el examen histológico y presencia de datos clínicos que no afectan la actividad del paciente (fatiga, artralgias, etc.) (Tejedor Bravo, Martín Mateos, Martínez González, & Albillos Martínez, 2012). Se documentaron artralgias en la evolución intrahospitalaria de nuestra paciente, no obstante, estas no interfirieron con sus actividades básicas y remitieron sin dejar secuelas, por lo que se cumple un criterio relativo.

El tratamiento inmunosupresor incluye un periodo de inducción a la remisión y uno de mantenimiento, la elección del esquema a aplicar depende de la presencia o no de cirrosis hepática y/o cuadro clínico agudo y grave. Si el paciente no reúne alguno de los 2 criterios anteriores se debe iniciar con budesonide (9 mg/día) y azatioprina (50-150 mg/día) o prednisona/prednisolona (20-40 mg/día o 1-2 mg/kg/día en pediátricos) y azatioprina; en caso de si reunir algún criterio el único fármaco que se sugiere no utilizar es la budesonide. Se advierte que la prednisona en monoterapia (60 mg/día o 1-2 mg/kg/día) es más adecuada en pacientes oncológicos, con déficit de tiopuril-metil-transferasa (TPMT), cirrosis descompensada y citopenia. En caso de intolerancia o no disponibilidad de azatioprina el agente alternativo es el micofenolato de mofetilo, este último se contraíndica en periodo de gestación (Mack et al., 2020).

Se considera la remisión bioquímica como el descenso de los niveles de ALT, AST y gammaglobulina a rangos normales, una octava parte lo logra en uno a tres meses post inicio de la inducción (Benítez-Rodríguez, Rodríguez-Sicilia, Vázquez-Morón, Pallarés-

Manrique & Ramos-Lora, 2011). Nuestra terapia se basó en el esquema de primera línea, y se logró la remisión bioquímica en mes y medio aproximadamente. En el análisis del tratamiento establecido nos encontramos que en tres casos se utiliza el esquema de primera elección, cuatro casos hacen uso de monoterapia, seis casos realizan el cambio de azatioprina por micofenolato de mofetilo y, por último, en un caso se administra ciclosporina. Se logra la remisión bioquímica en 11 casos, no obstante, en cuatro no se obtiene el tiempo que tomó en lograrlo, en consecuencia, la media de tiempo en los casos restantes es de dos meses aproximadamente. El tratamiento de mantenimiento se basa en la disminución de la dosis semanal de esteroides hasta su eliminación y se continúa con el agente inmunosupresor establecido, esto se comienza a realizar al momento de obtener la remisión bioquímica. (Rojas Diaz, Jiménez Martínez, Saenz Ramírez, & Arias Amador, 2021). El seguimiento bioquímico se debe realizar cada tres a cuatro meses (Mack et al., 2020).

La remisión histológica se logra de tres a seis meses posteriores a la remisión bioquímica, sugiriéndose una segunda toma de biopsia para su análisis histológico de uno a dos años post inicio del tratamiento de remisión para confirmarla, si se logra se puede valorar la retirada del inmunosupresor solo si se ha cumplido mínimo dos años de su uso (Rojas Diaz, Jiménez Martínez, Saenz Ramírez, & Arias Amador, 2021). El seguimiento bioquímico posterior a la retirada del agente inmunosupresor es cada cuatro a seis meses (Mack et al., 2020).

## **CONCLUSIONES**

La asociación entre el Virus de la Hepatitis B y el desenlace a hepatitis autoinmune no ha sido estudiada a profundidad a causa de pocos casos clínicos documentados en la literatura internacional, sin embargo, es importante tener en cuenta esta superposición al observar una historia natural de la enfermedad atípica, el empeoramiento del cuadro clínico viral a pesar de un tratamiento etiológico adecuado y la aparición de datos bioquímicos sugestivos de autoinmunidad (transaminasas por arriba de 10 veces su límite superior normal, Hipergammaglobulinemia, aumento de inmunoglobulina G).

Pese a que existen criterios diagnósticos para hepatitis autoinmune que exigen la ausencia de una infección viral hepática, éstos no contemplan la posibilidad de que el virus pueda fungir como un desencadenante para la aparición de la autoinmunidad, por ese motivo se debe ser cauteloso antes de descartar el diagnóstico solo por la presencia



del virus hepatotrópico ya que se debe conjuntar todos los datos clínicos y ser capaces con ayuda de laboratorio e imagen confirmar o descartar la coexistencia entre ellos. Una oportuna y correcta intervención puede evitar la evolución a una falla hepática fulminante, aun cuando no se cuente con el equipo necesario para realizar el estudio histológico y teniendo una fuerte sospecha por clínica y laboratorio, aconsejamos la instauración de los fármacos como prueba terapéutica. El tratamiento se debe administrar englobando a ambas patologías simultáneamente, evitando así la exacerbación y desarrollo de una de ellas. El manejo es tolerable en la mayoría de las personas, logrando un efecto benéfico significativo en la calidad de vida del paciente.

#### LISTA DE REFERENCIAS

- Aguilar-Nájera, O., Velasco-Zamora, J., y Torre, A. (2015). Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Revista de Gastroenterología de México*, 80(2), 150–159.
- Akiyama, S., Cotter, T. G., y Sakuraba, A. (2021). Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics. *World Journal of Gastroenterology*, 27(19),2312–2324.
- Arai O., Ikeda H., Matsueda K., Notohara K. y Shimomura H. (2012). Un caso de hepatitis autoinmune diagnosticada después de una hepatitis B aguda. *Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi [The Japanese journal of gastroenterology]*, 109 (2), 240–246.
- Benítez-Rodríguez, B., Rodríguez-Sicilia, M.J., Vázquez-Morón, J.M., Pallarés-Manrique, H., & Ramos-Lora, M. (2011). Hepatitis autoinmune: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *RAPD online*, 34(2), 86-93.
- Chen, X. X., Xiang, K. H., Zhang, H. P., Kong, X. S., Huang, C. Y., Liu, Y. M., Lou, J. L., Gao, Z. H., y Yan, H. P. (2020). Occult HBV infection in patients with autoimmune hepatitis: A virological and clinical study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(6), 946–954.
- Domínguez Plaja, M. T., Celis, L. G., y Posada López, A. F. (2013). Hepatitis autoinmune en un paciente con hepatitis B crónica, a propósito de un caso. *Nova*, 11(19), 105-110.
- European Association for the Study of the Liver. (2015). EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 63(4), 971–1004.
- Gran, J. I., y Soza, A. (2020). Hepatitis B crónica. *Gastroenterología Latinoamericana*,

31(2), 79-84.

- Kuwahara, R., Saitsu, H., Abe, M., Takata, A., Tanaka, K., Hino, T., Ide, T., Kuromatsu, R., Tanikawa, K., Kage, M., Kumashiro, R. y Sata, M. (2007). Tratamiento exitoso con corticosteroides y lamivudina para hepatitis autoinmune en un paciente con infección por VHB asintomática. *Enfermedades y Ciencias Digestivas*, 52 (4), 908–913.
- Mack, C. L., Adams, D., Assis, D. N., Kerkar, N., Manns, M. P., Mayo, M. J., ... Czaja, A. J. (2020). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 72(2), 671–722.
- Marjot, T., Buescher, G., Sebode, M., Barnes, E., Barritt, A. S., Armstrong, M.J., Baldelli, L., Kennedy, J., Mercer, C., Ozga, A. K., Casar, C., Schramm, C., Moon, A. M., Webb, G. J., y Lohse, A. W. (2021). SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 74(6), 1335–1343.
- Montón Rodríguez, C., Navarro Cortés, P., Lluch García, P., & Mínguez Pérez, M. (2022). Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 114(1), 64–65.
- Nobili, V., Marcellini, M., Devito, R., Comparcola, D., y Vento, S. (2006). Co-occurrence of chronic hepatitis B virus infection and autoimmune hepatitis in a young Senegalese girl. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18(8), 927–929.
- Núñez Martínez, Ó., Marquina Ibáñez, I., Ruiz Bravo-Burguillos, E., Encinas Sotillos, A., & Erdozaín Sosa, J. C. (2013). Evolución de cirrosis biliar primaria a síndrome de solapamiento con hepatitis autoinmune en paciente con hepatitis B crónica. *Gastroenterologia y hepatologia*, 36(6), 382–387.
- Rigopoulou, E. I., Zachou, K., Gatselis, N., Koukoulis, G. K., & Dalekos, G. N. (2014). Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. *Annals of Hepatology*, 13(1), 127–135.
- Rodríguez-Tajes, S., Miralpeix, A., Costa, J., López-Suñé, E., Laguno, M., Pocurull, A., Lens, S., Mariño, Z., & Forns, X. (2021). Low risk of hepatitis B reactivation in patients

- with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, 28(1), 89–94.
- Rojas Díaz, S., Jiménez Martínez, C., Saenz Ramírez, V., & Arias Amador, K. (2021). Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 5(3).
- Sostre, V., Patel, H. G., Mohamed, A., y Volfson, A. (2018). A Case of Acute Autoimmune Hepatitis Superimposed on Chronic Hepatitis B Infection. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, 2018, 1–3.
- Tejedor Bravo, M., Martín Mateos, R. M., Martínez González, J., & Albillos Martínez, A. (2012). Avances en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis autoinmune. *Medicine*, 11(9), 541–548.
- Venkatasubramani, N., Szabo, S., y Werlin, S. L. (2009). Autoimmune Hepatitis in a Child With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 49(5), 639–641.
- Zizer, E., Hasel, C., Seufferlein, T., Adler, G. y Dikopoulos, N. (2008). 40-jährige Patientin mit einer seronegativen Autoimmunhepatitis infolge einer Hepatitis-B-Neuinfektion. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 46 (2), 201–205.